

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

011745387

WPI Acc No: 98-162297 199815

Catheter for insertion into blood vessel for medical treatment -
having

synthetic resin tip comprising polyurethane, produced by feeding fabric
into moulding machine, forming tube coated with polymer film

Patent Assignee: TORAY KK (TORA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
JP 2723223	B2	19980309	JP 87110645	A	19870508	A61L-029/00	199815 B

Priority Applications (No Type Date): JP 87110645 A 19870508

Patent Details:

Patent	Kind	Lan Pg	Filing Notes	Application	Patent
JP 2723223	B2	5	Previous Publ.	JP 63277062	

Abstract (Basic): JP 2723223 B

In the production of a catheter, a synthetic resin tip
comprising
30 wt.% or more of polyurethane is used by feeding a knitted or
textile
fabric into a moulding machine for knitting and producing a tube.

The

tube surface is coated with an antithrombotic polymer film.

USE - The catheter is used for insertion into a blood vessel in
medical treatment or diagnosis, for injecting medical fluid.

ADVANTAGE - Reduced frequency of the catheter insertion
operation

into a patient is achieved.

Dwg.1/4

Derwent Class: A96; B07; P34

International Patent Class (Main): A61L-029/00

International Patent Class (Additional): A61L-033/00 ; A61M-025/00

第2723223号

(45)発行日 平成10年(1998)3月9日

(24)登録日 平成9年(1997)11月28日

(51)Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 29/00			A 6 1 L 29/00	Z
33/00			33/00	A
A 6 1 M 25/00	3 0 6		A 6 1 M 25/00	3 0 6 B

発明の数1(全5頁)

(21)出願番号	特願昭62-110645
(22)出願日	昭和62年(1987)5月8日
(65)公開番号	特開昭63-277062
(43)公開日	昭和63年(1988)11月15日
審査番号	平8-2587

(73)特許権者	99999999 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(72)発明者	二見 精彦 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 東レ株式会社東京事業場内
(72)発明者	萩尾 満之 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎 研究所内
(72)発明者	川並 修 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 東レ株式会社東京事業場内
(72)発明者	西川 武愈 大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会 社滋賀事業場内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カテーテルの製造方法

1

(57)【特許請求の範囲】

1. 先端部に薬液導出孔を、後端に薬液導入孔を設け、中空部分を薬液輸送路とした合成樹脂製チューブよりもなるカテーテルの製造方法であって、ポリウレタンを30重量%以上含有する合成樹脂チップを用い、成型機に織物または織物を編みながら送りこみチューブを作製した後、該チューブ表面を抗血栓性高分子膜で被覆することを特徴とするカテーテルの製造方法。

2. 編物または織物がステンレススチール線または高強力糸の単糸もしくは撚糸からなることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のカテーテルの製造方法。

3. 高強力糸の単糸もしくは撚糸がポリエチレン、ポリアミド、炭素繊維またはポリイミドからなる群から選ばれた少なくとも一種からなることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載のカテーテルの製造方法。

10

2

4. カテーテルの先端部に織物もしくは編物がないことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のカテーテルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

本発明は診断の治療の際、血管内に挿入し、造影剤や薬液を注入するのに用いるカテーテルの製造方法に関する。

(従来の技術)

人体の血管内に挿入し、造影剤を注入して、その流れや拡がりの状態から病巣部の状態や大きさを診断したり、狭窄部をバルーンを用いて拡張する血管造影、形成術用カテーテルに使用されるチューブはポリエチレンあるいはテフロンのような表面が滑らかで柔やかな合成樹脂製の单一材料よりなるものが多い。

大動脈造影のように造影剤を急速注入する診断造影には耐圧性が要求される。さらに、大血管より分岐した目的血管のみの選択造影や治療用の薬液注入には、細くて耐圧性があり、手元部から遠く離れた先端部を操作することのできるトルクコントロール性の優れたチューブが要望される。

そこで、近年、ステンレス線からなる編物を合成樹脂層に埋め込み、耐圧性を向上させたチューブが使用されるようになってきた。また、挿入する血管が細くなれば使用するカテーテルも細くなり、その表面は血管壁を傷つけたり刺激を与えて血管のスパズムを予防することが必要となり、ポリウレタン製やナイロン製のチューブにポリウレタンが被覆された2層構造と柔らかさを改善したチューブからなるカテーテルが使われるようになってきた。

(発明が解決しようとする問題点)

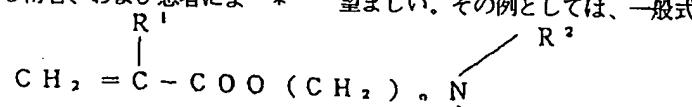
しかし、カテーテル表面に血液成分が凝着し、その凝着物の浮遊による血栓症は予測される副作用の中で重篤な結果を招くことがあるため、血液成分が凝着しにくいカテーテル表面を有することが要望されている。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らは鋭意検討した結果、多層構造の合成樹脂製チューブの表面を抗血栓性高分子膜で覆い、表面を改質することで上記の問題点を解決する方法を見出した。

本発明は、次の構成を有する。すなわち、先端部に薬液導出孔を、後端に薬液導入孔を設け、中空部分を薬液輸送路とした合成樹脂製チューブよりなるカテーテルの製造方法であって、ポリウレタンを30重量%以上含有する合成樹脂チップを用い、成型機に編物または織物を編みながら送りこみチューブを作製した後、該チューブ表面を抗血栓性高分子膜で被覆することを特徴とするカテーテルの製造方法である。

本発明のチューブに用いられる合成樹脂の素材としては、ポリウレタンを30重量%以上含有する合成樹脂であれば特に限定されないが、好ましくはポリウレタンのホモポリマーの他に、他のビニルモノマーとのグラフト、ブロック共重合体、あるいはポリ塩化ビニル、ポリメチルメタアクリレート、ポリジメチルシロキサンなど他のポリマーとポリウレタンとのブレンド物も用いられる。特にポリアミドエラストマーとポリウレタンをブレンドした樹脂は、要求されるカテーテル特性が得られやすいのでより好ましい。通常、ポリウレタンの硬度は約80A~55D、ポリアミドエラストマーの硬度は約30D~70Dの範囲の物が用いられ、使用する術者、および患者によ *



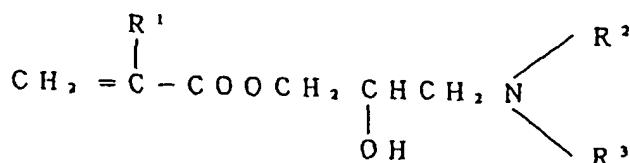
*り、高い剛性を必要とする場合は、ポリウレタン30~60重量%、逆に柔軟性が必要な場合は、ポリウレタン60~90重量%とすることにより目的とする特性のカテーテルが作製可能である。ポリウレタンとしては主鎖中にウレタン結合を有するものであればよい。このようなポリウレタンは、トリレンジソシアネート、ジフェニールメタンジイソシアネートなどのジイソシアネートと、ポリエステル型ジオールまたはポリエーテル型ジオールを反応させて得られるが、柔軟性、強度、生体内での劣化にくさなどの点でポリエーテル型ポリウレタンが好ましい。

本発明に用いる抗血栓性高分子としては塩化ビニルを構成成分とするヘパリン化親水性共重合体で、塩化ビニルと親水性モノマ単位とからなり、基材との接着性、ヘパリン化後のヘパリン含有量などからその比率(親水性モノマ/塩化ビニル)が1/9~8/2、好ましくは2/8~7/3の共重合体を合成樹脂製チューブの表面に共通溶媒を用いて塗布することにより被膜を結合させて形成させる。上記共通溶媒にはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびこれらの混合溶媒が用いられるが、製膜の容易さの点で沸点が30~80°Cのもの、例えばテトラヒドロフランなどが望ましい。

次いで、ヘパリン溶液と接触させることでヘパリン化親水性共重合体の抗血栓性高分子が得られる。ヘパリン化は、ヘパリン濃度が0.5重量%以上、好ましくは0.5~5重量%のヘパリン水溶液中に50~80°Cで数時間~5日間浸漬するが、この場合0.1N~0.3N程度のNaClを含むのが好ましい。

ここで親水性共重合体を構成する成分について、さらに詳しく述べると、親水性成分とは、その単独重合により水溶性ポリマーを与えるビニルモノマーであり、その代表的なものはアクリルアミド、メタアクリルアミドおよびその誘導体、N-ビニルピロリドン、グリセリンあるいはポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコールのメタクリル酸エステル類、酢酸ビニル(重合後、加水分解して水溶性のポリビニルアルコールになる)およびこれの共重合などがあるが、特にポリマ層内部にまでヘパリンを均一に含有し、また生理的条件下でも、簡単にヘパリンが溶出して血液性状を変化を生ずることがなく、かつ長期間抗血栓性を維持するためには、親水性成分として3級アミノ基あるいは、その4級アルミニウム塩を側鎖に有するモノマーを含んでいることが望ましい。その例としては、一般式



5
あるいは

(R¹はHまたはCH₃、R²、R³はCH₃またはC₂H₅、nは1～3)などで表わされる3級アミノ基を有するアクリル酸またはメタクリル酸誘導体やその4級アンモニウム塩、さらに2-ビニルピリジンまたは4-ビニルピリジンおよびその誘導体やその4級ピリジニウム塩などがある。

これら成分を含む共重合体は、任意の共重合形態をとりうる。例えはランダム共重合体、グラフト共重合体、ブロック共重合体などであるが、基材との接着性、抗血栓性と機械的のバランスなどからポリ塩化ビニルを幹ポリマーとするグラフト共重合体が好ましい。

長期間、少なくとも一日以上抗血栓性を発現させるためには、共重合体層の厚みは1μ以上、このましくは5μ以上の厚みが必要である。

4級アンモニウム塩を含む共重合体の製造に関しては、前述した4級アンモニウム塩含有モノマーを共重合成分として用いるのみならず、3級アミノ基を有するモノマーを重合後、そのポリマ溶液に、あるいは3級アミノ基のままチューブに被膜後その表面に4級化剤を作用させて得るなどの方法を用いてもよい。特に被膜後に4級化する方法は、ポリマ溶液が取り扱い易く簡便な方法であり好ましい。3級アミノ基を有するモノマーあるいはポリマを4級化する4級化剤としては一般式RX (R=H、アルキル基、ベンジル基など、X=アミノ窒素と塩を形成しうる陰性原子群) で示され、例えは臭化メチル、臭化エチル、ヨウ化メチル、ベンジルクロリドや塩化水素などがある。

本発明の血管造影カテーテルは、先端部に薬液導出孔を、後端に薬液導入孔を設け、中空部分を薬液輸送路としたことにより、各部分は各々連通した構造となっている。

本発明のチューブは、合成樹脂中に繊物または織物を含有する多層構造のチューブである。参考までに、多層構造のチューブの他の態様として、異種の合成樹脂が複数積層された構造が考えられる。

合成樹脂層に内在させる繊物または織物の素材は、ステンレススチール線あるいはポリエステル、ポリアミド、炭素繊維やポリイミドなどの高強力糸の単糸または撚糸が用いられる。異種の合成樹脂が複数積層された構造のチューブでも、合成樹脂層中に繊物または織物を含有する構造のチューブでも、チューブを多層構造とした場合、合成樹脂層が薄くても耐圧性は維持されて、カテーテルの手元での回転操作を先端に伝えるトルクコント⁵⁰

* ロール効果を失なうことがない。この場合、合成樹脂層を薄くするため繊物を内在させる方法では、繊目が表面に現れるが、上記抗血栓性高分子の被膜を形成させれば、被膜が含水して血管内壁との滑りは改善されるので、細いカテーテルで薬液の流量を多くした場合に望ましい。ここで用いるステンレススチール線の径は30～100μで、作製するカテーテルの直徑により加減される。高強力糸としては、6g/d以上の強力を有するものであつて、ポリイミド繊維は20～23g/dで望ましいものである。合成樹脂層の厚みとしては、200μ以上で繊物の目の大きさで加減するが、300～700μが適当である。

多層構造のチューブの内層にする合成樹脂の素材は、引張り強さ400kg/cm²以上のポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ナイロンあるいはフッ素樹脂等が使用できるが、成型性や層間の接着性からナイロンが好ましく、さらに接着性およびチューブの耐圧性からナイロン11もしくはナイロン12が好ましい。この内層の厚さは50μ以上で薄いのが好ましく、通常300μまでである。そして、カテーテルとして型付けに必要な先端部分5～20cmにはこれらの構造は取らず、合成樹脂製チューブのみとし、撓やかさを残し血管壁を傷つけないようにする。より好ましくは柔軟なチューブを少なくとも1つ嵌合溶着して接続し、先端部分を構成する。

合成樹脂に、硫酸バリウム、三塩化ビスマスあるいはタンクステンなどのレントゲン不透過物質を5重量%以上、好ましくは5～60重量%、より好ましくは10～25重量%混在させることは、基材の性質を損なわず、レントゲン線照射により血管内でのカテーテルの位置を知るのに都合がよく挿入操作が行い易くなるので好ましい。

次に本発明の血管造影カテーテルの製造方法の例を述べる。

合成樹脂にレントゲン線不透過物質を含ませた原料チューブをチューブの素材とし、押出成型機を用いて繊物入りチューブを作製する。この際、カテーテルの先端に該当する部分でカテーテルを柔軟性を持たせるに必要な長さだけは繊物や内挿チューブは入らないようにするが、先端に柔軟な合成樹脂チューブを熱ある接着剤により織いで先端部分を作製する。この時、合成樹脂チューブ本体部の遠位末端を円錐状に加工し、柔軟先端部を円錐状に加工した部分に被せ、加圧加熱溶着する方法は、接続部の接着強度を向上させるためにより好ましい方法である。この先端部分は、少なくとも1つ、好ましくは段階的に柔軟になっているチューブを2つ接続するのが望ま

しい。次いで先端を丸める加工を行い、表面に親水性共重合体を共通溶媒を用いて塗布する。

塗布後、室温～100°Cの窒素あるいは空気中で溶媒を飛ばして被膜を形成し、残留溶媒、未反応モノマー、触媒、重合禁止剤などの不純物を除去する。通常は、水、メタノール等の中で常温～沸点で数時間抽出する。このようにして得られた共重合体層の被膜をヘパリン水溶液に浸漬し、ヘパリン化して結合させ抗血栓性高分子膜とする。ヘパリン化終了後、常温で1～3日間真空乾燥し、カテーテルとして形状に先端部分を型付け、手元の薬液導入孔の部分に注射筒の接続などのためのコネクタを取り付け、滅菌操作を経て本発明の血管造影カテーテルは完成する。

次に実施例を挙げて説明する。

(実施例1)

ポリエーテル型ポリウレタンにレントゲン不透過物質として硫酸バリウムを20重量%混合したチップを用い、押出成型機に編物の素材として55μのステンレス線8本を編みながら送りこみ、中空直径1.0mm、外径2.0mmで編物の内在しない合成樹脂だけの部分10cmを含む全長80cmのポリウレタンチューブを作製した。次いで先端の編物のない方の切口を研磨して丸め、薬液導出孔を設けた。

別途、ポリ塩化ビニル(重合度:1100)100gを21のジメチルホルムアミドに溶解し、2.0gのジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム塩を添加し、60°Cで3時間反応せしめ、メタノールに再沈後乾燥することにより光グラフト活性化ポリ塩化ビニル(DTC化ポリ塩化ビニル)を得た。該DTC化ポリ塩化ビニル30gを1ℓのテトラヒドロフランに溶解させ、40gのメトキシポリエチレングリコールモノメタクリル酸エステル(ポリエチレングリコール部分の重合度20～23)と20gのメタアクリル酸ジメチルアミノエチルを添加し、光源内部浸漬型反応装置中、100W高圧水銀灯で6時間照射して光グラフト重合させた。得られたポリマ溶液に40gの臭化エチルを添加して、50°Cで3時間攪拌して4級化した親水性共重合体を得た。該親水性共重合体のテトラヒドロフラン溶液(5重量%)に上記ポリウレタン製チューブを浸漬し、室温下、通風乾燥させることにより親水性共重合体の被膜(厚さ10μ)をポリウレタンチューブ表面に結合させて形成した。次いで、60°Cのメタノールで1日抽出し、水洗後、ヘパリンを2重量%含有する0.1N、NaCl水溶液に浸漬し、60°Cで3日間ヘパリン化を行い、洗浄水で洗浄後、室温で2昼夜真空乾燥した。チューブ先端部の中空部分に軟質ステンレス線を挿入し所定の形状にして、70～80

°Cの熱風恒温槽に15分間放置してくせ付けをし、薬液導入孔としてチューブの後端にコネクタを取りつけ、本発明の血管造影カテーテルを作製した。

この血管造影カテーテルの薬液導出孔を紺子で閉じ、薬液導入孔より水圧を加えた結果、50～55kg/cm²の耐圧性があった。

(実施例2)

実施例1と同様の工程で作製した5Frの血管造影カテーテルをエチレンオキサイドガスで4時間滅菌し、臨床に供し、セルディガー法で大腿動脈より腹腔動脈を経て固有肝動脈に挿入した結果、血管スパズムを感じることなく、ガイドワイヤ挿入を開始してから20分で造影剤の注入ができた。

造影剤の注入速度も満足できるもので、30分後に引き抜いたが、カテーテル表面に血液成分の付着は見られず、血管にも異常はなかった。

(発明の効果)

本発明の血管造影カテーテルは、表面に抗血栓性高分子の薄膜を形成させることにより、血液中では該膜を形成しない場合よりさらに柔らかい特徴を有する。また、編物あるいは織物を併用することで合成樹脂層が薄く、したがって細いカテーテルが作製できるので、患部にあるいは患部の近くまで挿入することが可能になる。使用すべき薬液を少量にしても効果が変らず、副作用が軽減され、抗血栓性を付与したため長期間の治療薬投与が可能になり、患者へのカテーテル挿入操作回数を減らすことができる。

【図面の簡単な説明】

第1図は代表的な血管造影カテーテルの全体図を示し、第2図は合成樹脂層に内在させた編物の状態の拡大図

(イ)および断面図(ロ)を、第3図は2層構造チューブの血管造影カテーテルの断面図、第4図は、外表面に抗血栓性高分子膜を被覆形成したチューブの断面図を(イ)と(ロ)に、チューブの内外両表面に被覆形成した例の断面図を(ハ)に示す。

図中、

- (1) 合成樹脂層
- (2-1,2-2) 抗血栓性高分子膜
- (3) 編物
- (4) 2層構造の内層
- (5) 薬液輸送路
- (6) 薬液導出孔
- (7) 薬液導入孔
- (8) 先端部分

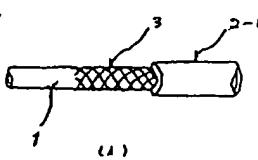
【第3図】



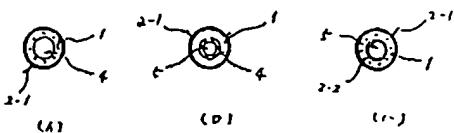
【第1図】



【第2図】



【第4図】



フロントページの続き

(72)発明者 野口 法康
大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会
社滋賀事業場内

合議体
審判長 柿崎 良男
審判官 吉村 康男
審判官 小島 隆

(56)参考文献 特開 昭51-194 (J P, A)
特開 昭54-89398 (J P, A)
特開 昭55-136064 (J P, A)
特開 昭57-14358 (J P, A)
特開 昭57-119756 (J P, A)
特開 昭61-191364 (J P, A)